

**Konrad Walczak, Anna Krysicka, Dariusz Moczulski**Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Uniwersytecki Szpital Kliniczny
im. Wojskowej Akademii Medycznej

Nefropatia ziół chińskich — opis przypadku

Chinese herbs nephropathy — case report

ABSTRACT

Chinese herbs nephropathy is one of the causes of chronic renal disease which leads to end-stage renal disease. Some of the herbal weight-loss supplements contain aristolochic acid, which may cause renal damage. In the general opinion herbal supplements are safe for kidneys. However in the last decade a nephrotoxic effect of aristolochic acid was described. The presented case confirms the nephrotoxic effect of aristolochic acid. 17 years old male with BMI 32,2 kg/m² used Chinese herbs to support weight lost. During 4 months he lost 20 kg. Shortly after it he was diagnosed with hypertension and chronic renal disease. Renal biopsy confirmed

an end-stage renal disease with chronic and irreversible changes in glomeruli and interstitium. The symptoms of Chinese herbs nephropathy may differ. Usually chronic renal disease is observed with progression to end-stage renal disease. In several cases urinary tract tumor was diagnosed. The presented case may help general practitioners, nephrologists and urologists to diagnose Chinese herbs nephropathy. When Chinese herbs nephropathy is diagnosed early enough and patient stops taking the herbs containing aristolochic acid the progression of chronic renal disease may be prevented.

Forum Nefrologiczne 2010, vol. 3, no 4, 272–276**Key words: Chinese herbs nephropathy, chronic kidney diseases, aristolochic acid, hemodialysis**

WSTĘP

Przewlekła choroba nerek, która prowadzi do ich schyłkowej niewydolności i leczenia nerkozastępczego, jest poważnym problemem medycznym i społecznym. Na podstawie ostatnich lat stwierdzono, że częstość rozpoznawania przewlekłej choroby nerek wzrasta, co wiąże się z większą „świadomością nefrologiczną” lekarzy różnych dyscyplin, lepszą znajomością przyczyn i schorzeń prowadzących do upośledzenia funkcji nerek. Obecnie kontroluje się funkcję nerek pacjentów z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, poddawanych badaniom diagnostycznym z użyciem dożylnych środków kontrastowych. Leczy się schorzenia kłębuszków nerkowych, zakażenia układu moczowego, z większą odpowiedzialnością zaleca się leki o potencjalnym działa-

niu nefrotoksycznym (niesteroidowe leki przeciwzapalne, aminoglikozydy). U niektórych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, gwałtownie postępującą do stadium schyłkowej niewydolności, nie można sklasyfikować pierwotnej przyczyny niewydolności nerek.

Jedną z rzadkich przyczyn przewlekłej choroby nerek, o której należy pamiętać, jest kwas arystolochowy (kwas 3,4-metyleno-dioksy-8-metoksy-10 nitrofenantreno-1-karboksylowy). Jest to naturalny alkaloid o potwierdzonym działaniu nefrotoksycznym, który występuje w mieszankach ziół chińskich stosowanych przy wspomaganiu odchudzania. Stwierdzenie, że przyczyną upośledzenia funkcji nerek jest ta substancja, jest trudne i problematyczne. Pacjenci na ogół niechętnie przyznają się lekarzom do stosowania metod terapeutycznych spoza medycyny klasycznej. Powszechne jest

Adres do korespondencji:

dr n. med. Konrad Walczak
Klinika Chorób Wewnętrznych
i Nefrodiabetologii,
USK im. Wojskowej Akademii Medycznej
ul. Żeromskiego 113, 90–549 Łódź
tel.: (42) 639 35 71, faks: (42) 639 37 30
e-mail: konrad.walczak@umed.lodz.pl

także przekonanie, że produkty pochodzenia roślinnego są całkowicie bezpieczne, ponieważ od wieków były stosowane w medycynie ludowej. Z jednej strony mała jest świadomość, że preparaty ziołowe o wielowiekowej tradycji mogą wykazywać działania toksyczne na różne narządy i układy, prowadząc do upośledzenia ich funkcji, a nawet śmierci [1]. Z drugiej strony problem stanowią lekarze, do których trafiają pacjenci z chorobą nerek o nieznanym pochodzeniu, a którzy nie doceniając omawianego problemu, nie zbierają szczegółowego wywiadu w tym kierunku.

Przykładem tego problemu może być opis przypadku młodego mężczyzny, u którego wystąpiło uszkodzenie nerek z dużym prawdopodobieństwem w przebiegu kuracji odchudzającej z użyciem mieszanki ziół chińskich.

OPIS PRZYPADKU

Pacjent (17 lat) z nadwagą, wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) 32,2 kg/m², leczący się dotychczas w poradni lekarza POZ oraz rehabilitacyjnej z powodu przewlekłych dolegliwości bólowych stawów kolanowych do kwietnia 2009 roku. Nie zgłaszał innych chorób. Dolegliwości ze strony stawów kolanowych trwały od około roku i wiązały się z przeciążeniem stawów, co odnotowano w konsultacji ortopedycznej z marca 2009 roku. Ponadto w dokumentacji medycznej odnotowano, że chory 2-krotnie przebył infekcje górnych dróg oddechowych w styczniu oraz marcu 2009 roku, które przebiegały z gorączką do 37,8°C i niewielkim bólem gardła. Pacjenta leczono wówczas antybiotykami z grupy makrolidów przez 5–7 dni, po których dolegliwości szybko ustępowały. Podczas wyżej wymienionej infekcji oraz w okresie poinfekcyjnym chory nie skarżył się na objawy dyzuryczne, bóle okolicy lędźwiowej, dreszcze, zmiany na skórze ani zmiany zabarwienia moczu.

Ojciec pacjenta zmarł w wieku 45 lat w lutym 2009 roku z powodu śpiączki hiperglikemicznej, wcześniej nie lecząc się na cukrzycę, na Oddziale OIOM po nagłym zatrzymaniu krążenia. Ojciec leczył się przez około 5 lat z powodu nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca oraz zespołu zależności alkoholowej i nikotynizmu. Matka oraz rodzeństwo pacjenta (3 siostry) — do chwili obecnej nie leczyły się z powodu chorób przewlekłych.

W kwietniu 2009 roku chory zgłosił się do lekarza POZ z powodu bólów i zawrotów

głowy, które wystąpiły po raz pierwszy około miesiąc wcześniej i ustępowały po przyjęciu paracetamolu. Ciśnienie tętnicze zmierzone podczas wizyty lekarskiej wynosiło 160/100 mm Hg. W badaniu przedmiotowym stwierdzono obecność licznych rozstępów na skórze bioder i tułowia. Na podstawie wywiadu stwierdzono, że chory w okresie ostatnich 4 miesięcy schudł około 20 kg. Redukcja masy ciała była zamierzona, związana z ograniczeniem kaloryczności diety, stosowaniem preparatu ziołowego o działaniu odchudzającym oraz zwiększonym wysiłkiem fizycznym pod postacią ćwiczeń na siłowni. Preparaty ziołowe w postaci proszku zostały zalecone przez kolegów chorego i były ogólnie dostępne na rynku farmaceutycznym bez konieczności posiadania recepty. W składzie ziół stwierdzono między innymi wyciąg z jeżówki purpurowej, rozmarynu lekarskiego, tymianku, dziewanny, korzenia żeń-szenia z dodatkiem stearynianu magnezu. Zaobserwowano również obecność kwasu arystolochowego. Niestety, skład niektórych preparatów przyjmowanych przez pacjenta nie został przez chorego podany. Pacjent negował przyjmowanie preparatów steroidowych, przyznał się do pojedynczych epizodów palenia marihuany. Dotychczas nie stosował leków o potencjalnym działaniu neurotoksycznym, jak niesteroidowe leki przeciwzapalne, diuretyki, antybiotyki z grupy aminoglikozydów czy leki przeciwbólowe.

Podczas pierwszej wizyty zalecono pacjentowi regularną kontrolę ciśnienia tętniczego, zaprzestanie stosowania wspomnianych preparatów oraz intensywnych ćwiczeń fizycznych. Zalecono również podstawowe badania biochemiczne krwi, morfologię krwi, badanie ogólne moczu, zapis EKG oraz badanie dna oka. W wynikach badań otrzymanych w ciągu 2 tygodni nie stwierdzono odchyśleń w morfologii krwi obwodowej. Obserwowano prawidłowe stężenia mocznika, kreatyniny, elektrolitów i aminotransferaz w surowicy krwi. W badaniu ogólnym moczu stwierdzono ślad białka, osad moczu był prawidłowy. W badaniu dna oka nie stwierdzono zmian nadciśnieniowych. W ciągu dalszych tygodni nadal obserwowano podwyższone wartości ciśnienia tętniczego maksymalnie do 150/100 mm Hg. Ze względu na niepokojący obraz kliniczny chory otrzymał skierowanie do szpitala, gdzie termin hospitalizacji wyznaczono na połowę maja. Przed hospitalizacją choremu nie włączono leczenia przeciwnadciśnieniowego.

►Jedną z rzadkich przyczyn przewlekłej choroby nerek, o której należy pamiętać, jest kwas arystolochowy, naturalny alkaloid, który występuje w mieszankach ziół chińskich◄◄

W dniach 12.05–21.05.2010 roku chory przebywał w Klinice Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego Szpitala im. Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi. Podczas hospitalizacji na podstawie regularnego pomiaru wartości ciśnienia tętniczego potwierdzono stałe nadciśnienie tętnicze wynoszące 160/100 mm Hg. Ponadto u chorego pojawiły się nudności, świąd skóry oraz uczucie osłabienia. W badaniach wykonanych w szpitalu stwierdzono białkomocz dobowy wynoszący około 3,2 g/dobę przy diurezie 2000 ml. W badaniu ogólnym moczu obserwowano prawidłowy ciężar właściwy oraz pH, bez obecności glikozurii, ciał ketonowych, z białkomoczem 4,68 g/l. W osadzie moczu stwierdzono obecność śluzu, nabłonków wielokątnych płaskich, erytrocytów 4–5 w polu widzenia, leukocytów 6–10 w polu widzenia, 2 wałeczki szkliste, pojedyncze wałeczki szklisto-włókniste oraz 1 wałeczek drobnoziarnisty. W badaniu biochemicznym moczu stwierdzono prawidłowe wydalanie dobowe elektrolitów oraz kwasu moczowego. W badaniach biochemicznych z kolei obserwowano cechy kwasicy metabolicznej, pH — 7,314, BE — 9,0 mmol/l, pCO₂ — 32,1 mm Hg, pO₂ — 114,6 mm Hg, HCO₃ — 16,0 mmol/l, stężenie potasu w surowicy krwi wynosiło 6,05 mmol/l, kreatyniny — 201 μmol/l, mocznika — 14,35 mmol/l. Współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) MDRD wynosił 30,6 ml/min, GFR Cockroft--Gaulta — 50,819 ml/min, stężenie kwasu moczowego — 558 μmol/l, cholesterolu całkowitego — 5,12 mmol/l, triglicerydów — 0,85 mmol/l, cholesterolu frakcji HDL — 1,49 mmol/l, cholesterolu frakcji LDL — 3,46 mmol/l. Masa ciała wynosiła 62 kg, stężenie albumin w surowicy krwi — 28,1 g/l. Nie potwierdzono podwyższonych stężeń markerów chorób układowych — przeciwciała ANA oraz ANCA. W badaniu USG nerek zwrócono uwagę na znacznie podwyższoną echogeniczność nerek, bez zwężenia istotnego hemodynamicznie w obrębie tętnic nerkowych. W zapisie elektrokardiograficznym zaobserwowano rytm serca zatokowy, miarowy o częstotści 70/min, normogram, wysokie szpiczaste załamki T w odprowadzeniach przedsercowych, obniżenia odcinka ST o 0,5 mm z ujemno-dodatnimi załamkami T w odprowadzeniach II, III, aVF, V4–V6. Podczas hospitalizacji pacjentowi zaproponowano wykonanie biopsji nerki, na którą nie wyraził zgody.

Chorego wypisano z rozpoznaniem przewlekłej nefropatii cewkowo-śródmiąższowej, wtórnej kwasicy cewkowej hiperkaliemicznej,

przewlekłej choroby nerek w III/IV stadium według *National Kidney Foundation* (NKF), hiperurykემii, hipercholesterolemii oraz z nadciśnieniem tętniczym III stopnia według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) i skierowano do dalszej opieki w poradni nefrologicznej. Do leczenia włączono furosemid 40 mg 1 tabletka rano i w południe, calcium resonium 4 × 15 g, natrium bicarbonicum 1,0 g 3 × 2 opłatki, Amlozek 10 mg 1 tabletka rano, Milurit 300 mg 1 tabletka rano, Atoris 40 mg 1 tabletka wieczorem oraz Liv 52 2 × 1 tabletka. Mimo włączenia leczenia, ustabilizowania wartości ciśnienia tętniczego oraz przestrzegania zaleceń lekarskich dotyczących diety, między innymi niestosowania ziół, u chorego obserwowano dalsze narastanie białkomoczu, wskaźników niewydolności nerek, wzrost OB do 75/115 mm/h, przy stężeniu białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) wynoszącym 0,7 mg/l, leukocytozie 6300 G/l oraz liczbie płytek krwi wynoszącej 368 G/l.

Do października 2009 roku chorego jeszcze 2-krotnie hospitalizowano w Klinice Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Wojskowej Akademii Medycznej. Wyraził zgodę na biopsję nerki dopiero podczas hospitalizacji w listopadzie 2009 roku. Wówczas w badaniach dodatkowych stwierdzano niedokrwistość rzędu RBC — 3,79 mln/μl, Hgb — 11,2 g/dl, Hkt — 33,5%, OB. — 88 mm/h, stężenie K — 5,63 mmol/l, mocznika — 22,86 mmol/l, kreatyniny — 361 μmol/l, albumin — 31,8 g/l, GFR MDRD — 18,2 ml/min, GFR C-G — 30,152 ml/min, bez cech kwasicy metabolicznej. W badaniu ogólnym moczu wydalanie białka wynosiło 1,38 g/l, w osadzie moczu obserwowano obecność skąpego śluzu, pojedyncze nabłonki wielokątne płaskie, 40–50 erytrocytów w polu widzenia, 3–4 leukocyty w polu widzenia, pojedyncze wałeczki szkliste i ziarniste. Posiew moczu był jałowy. W kolejnym badaniu USG nerek oceniono grubość kory nerek wynoszącą 13 mm oraz wymiary nerek — prawa 107 × 42 mm, lewa 115 × 42 mm. W badaniu histopatologicznym nerki z dnia 09.11.2009 roku otrzymano wynik — 6 całkowicie stwardniałych kłębuszków i 1 kłębuszek ze stwardnieniem segmentalnym. W śródmiąższu nerki obserwowano rozległy zanik cewek nerkowych i rozległe włóknienie śródmiąższowe oraz nacieki zapalny z limfocytów. W badaniu immunofluorescencyjnym materiał był niemiarodajny. Obraz biopsji odpowiadał nerce zejściowej z nasilaniem przewle-

kłych nieodwracalnych zmian zarówno w obrębie kłębuszków, jak i w śródmiaższu.

Chory został pod opieką poradni nefrologicznej, a także został zgłoszony do rodzinnego przeszczepu nerki (od matki) przed rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego. Zabieg ten przeprowadzono w dniu 08.06.2010 roku w Klinice Urologii i Transplantologii Szpitala im. Pirogowa w Łodzi. Niestety, po 4 dniach okazało się, że przeszczep nerki od matki został odrzucony i chory został włączony do programu przewlekłych hemodializ.

DYSKUSJA

Od 1992 roku znane są przypadki niewydolności nerek gwałtownie postępującej ku stadium schyłkowemu, spowodowanej przyjmowaniem preparatów odchudzających zawierających wyciągi z ziół chińskich [2], a od 1994 roku wiadomo, że główną jej przyczyną jest kwas arystolochowy [3]. Jest to pochodna nitrofenantrenowa zawarta w *Aristolochia sp.*, wiąże się z DNA przez wiązania kowalencyjne miejsc zawierających adenozyne i guanozyne [4, 5]. Wiadomo również, że przebieg niewydolności nerek spowodowanej kwasem arystolochowym może przybierać różne postaci — od skąpoobjawowych, bez białkomoczu lub z miernym białkomoczem, bez zmian w osadzie moczu [6], niekiedy z wiodącą niedokrwistością [7], po przypadki bardziej złożone, wykazujące cechy zespołu Fanconiego [8], ostrą niewydolność nerek czy obustronne wodonercze z włóknieniem okołomoczowodowym [9, 10].

W badaniach obrazowych w przypadkach tego rodzaju nefropatii obserwuje się zmniejszenie wymiarów nerek i często ich asymetrię [6]. W badaniu histopatologicznym stwierdza się najczęściej obfite ubogokomórkowe włóknienie śródmiaższowe, obejmujące przede wszystkim cewki proksymalne. Kłębuszki nerkowe w początkowych fazach choroby mogą nie ulegać zmianie, ale z czasem dochodzi do ich uszkodzenia [8, 11].

W omawianym przypadku wykluczono najczęstsze przyczyny szybko postępującej niewydolności nerek. Ponieważ chory odchudzał się, stosując zioła chińskie, w których składzie stwierdzono kwas arystolochowy, wydaje się, że jest on przykładem nefropatii spowodowanej ziołami chińskimi. Obraz kliniczny — objawy skąpe, miernie nasilone zmiany w moczu (białkomocz, bez glikozurii), niedokrwistość normocytarna wiąże się z aktualnym GFR, nadciśnienie tętnicze oraz szybka progresja choro-

by mimo zaprzestania stosowania środka podejrzanego o nefrotoksyczność. Obraz kliniczny w dużym stopniu pasuje do opisywanych dotychczas przebiegów nefropatii spowodowanej kwasem arystolochowym.

Chang i wsp. zebrali w swej pracy 20 przypadków nefropatii wywołanej ziołami chińskimi spośród mieszkańców Tajwanu [12]. Wszyscy wykazywali białkomocz do 2,8 g/dobę, prawidłowy osad moczu. U 15 osób obserwowano glukozurię, a u 7 nadciśnienie tętnicze. Okres stosowania preparatów podejrzanego o nefrotoksyczność był różny 4–24 miesięcy. Wszyscy pacjenci w krótkim okresie od zgłoszenia się do lekarza wymagali leczenia nerkozastępczego.

Problemem pacjentów, którzy byli narażeni na działanie kwasu arystolochowego, jest nie tylko fakt rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek wymagającej podjęcia decyzji o leczeniu nerkozastępczym lub o kwalifikacji do przeszczepu narządu, ale możliwość rozwinięcia się raka w drogach moczowych wywodzącego się z nabłonka urotelialnego. Już sam fakt rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek czy zastosowania leczenia immunosupresyjnego po transplantacji narządu zwiększa zachorowalność na raka dróg moczowych. U pacjentów po transplantacji nerki zazwyczaj opisuje się prevalencję wynoszącą około 5% dla tego rodzaju nowotworu [13, 14]. Ponadto okazuje się, że kwas arystolochowy wykazuje działanie karcynogenne i mutagenne [15–17]. Miejszem jego oddziaływania może być cytochrom P4501A1 i 1A2 oraz syntetaza prostaglandyny H [18, 19], co tłumaczy zdecydowanie większe narażenie struktur układu moczowego na jego działanie, może również wpływać na mutacje kodonu 61 protoonkogenu Has-ras [20] czy p53 [21]. Wśród 39 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek spowodowaną stosowaniem kwasu arystolochowego, leczonych nerkozastępczo, którym usunięto nerki własne i moczowody, Nortier i wsp. [5] zaobserwowali dramatycznie wysoką, ponieważ osiągnącą aż 46%, częstość występowania raka górnych dróg moczowych o lokalizacji pojedynczej lub mnogiej. Częstość występowania dysplazji nabłonka dróg moczowych również była bardzo wysoka, a tylko u 2 pacjentów z obserwowanej grupy nie stwierdzono zmian w zakresie usuniętych narządów. Inni badacze obserwowali również zwiększoną częstość zapadania na nowotwory dróg moczowych wśród pacjentów z nefropatią spowodowaną kwasem arystolochowym [21]. Na podstawie tych obserwacji wydaje się, że rak urotelialny jest późnym powikłaniem nefropatii ziół chiń-

►►Kwas arystolochowy wykazuje działanie karcynogenne i mutagenne◄◄

skich, a jego występowanie wiąże się z łączną dawką zażytego kwasu arystolochowego.

Nefrolodzy i urolodzy, którzy zajmują się pacjentami z chorobami nerek, w sytuacjach niejasnych przyczyn niedomogi nerek

czy nowotworu układu moczowego powinni rozszerzać wywiad o stosowanie metod medycyny wschodu oraz starać się o szerzenie wiedzy na ten temat wśród lekarzy różnych dyscyplin.

STRESZCZENIE

Jedną z przyczyn przewlekłej choroby nerek, prowadzącą do schyłkowej niewydolności nerek, jest nefropatia ziół chińskich. Przyczyną uszkodzenia nerek jest kwas arystolochowy będący składnikiem preparatów wspomagających odchudzanie. Wydawało się dotychczas, że preparaty pochodzenia roślinnego są bezpieczne dla nerek. Jednak w ostatnich latach obserwowano wiele przypadków działania nefrotoksycznego tego alkaloidu. W opisanym przypadku potwierdzono te dane. Pacjent w wieku 17 lat, ze wskaźnikiem masy ciała 32,2 kg/m², w ciągu 4 miesięcy stracił 20 kg, stosując między innymi preparaty ziół chińskich. W krótkim czasie u pacjenta doszło do rozwoju nadciśnienia tętniczego, cech niewydolności nerek aż do rozwoju schyłkowej niewydolności nerek. Na podstawie biopsji nerki potwierdzono

u pacjenta obraz nerki zejściowej z nasileniem przewlekłych i nieodwracalnych zmian w obrębie kłębuszków, jak i śródmiąższu. Przebieg opisywanej nefropatii może być różnorodny, zazwyczaj jednak prowadzi do szybko postępującej niewydolności nerek, aż do schyłkowej niewydolności nerek, a także może się przyczyniać do powstawania nowotworów dróg moczowych. Wydaje się, że opisany przypadek może ułatwić wczesne rozpoznanie tej nefropatii zarówno przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, jak i przez nefrologów i urologów, co przy odpowiednio szybkim zaprzestaniu stosowania preparatów ziół chińskich, zawierających kwas arystolochowy, może zahamować dalszy rozwój uszkodzenia nerek.

Forum Nefrologiczne 2010, tom 3, nr 4, 272–276

Słowa kluczowe: nefropatia ziół chińskich, przewlekła choroba nerek, kwas arystolochowy, hemodializy

Piśmiennictwo

1. Isnard-Bagnis C., Deray G., Baumelou A., Le Quintrec M., Vanherweghem J.L. Herbs and the kidney. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 44: 1–11.
2. Vanherweghem J.L., Depierreux M., Tielemans C. i wsp. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in Young woman: association with slimming regimen including Chinese herbs. *Lancet* 1994; 343: 174.
3. Vanhaelen M., Vanhaelen-Fastre R., But P., Vanherweghem J.L. Identification of aristolochic acid in Chanise herbs. *Lancet* 1994; 341: 387–391.
4. Schmeiser H.H., Bieler C., Wiessler M. i wsp. Detection of DNA adducts formed by aristolochic acid in renal tissue from patients with Chinese herbs nephropathy. *Cancer Res.* 1996; 56: 2025–2028.
5. Nortier J.L., Muniz Martinez M.C., Schmeiser H.H. i wsp. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chanise herb (Aristolochia fangchi). *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1686–1692.
6. Reginster F., Jadoul M., Van Ypersele de Strihou C. Chinese herb nephropathy: presentation, natural history and fate after transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997; 12: 81–86.
7. Van Ypersele de Strihou C., Vanherweghem J.L. The tragic paradigm of Chanise herb nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995; 10: 157–160.
8. Cosyns J.P., Jadoul J.M., Squifflet J.P., De Plaen J.F., Ferluga D., Van Y. persele de Strihou C. Chinese herb nephropathy: a clue to Balkan endemic nephropathy? *Kidney Int.* 1994; 45: 1680–1688.
9. Lo S.H., Mo K.L., Wong K.S. i wsp. Aristolochic acid nephropathy complicating a patient with ocular segmental glomerulosclerosis. *Nephrol. Dial. Transplant* 2004; 19: 1913–1915.
10. Jadoul M., De Plaen J.F., Cosyns J.P., Van Ypersele de Strihou C. Adverse effects from traditional Chinese medicines. *Lancet* 1993; 341: 892–893.
11. Depierreux M., Van Damme B., Vanden Houte K., Vanherweghem J.L. Pathologic aspects of a newly described nephropathy related to the prolonged use of Chinese Herbs. *Am. J. Kidney Dis.* 1994; 24: 172–180.
12. Chang C.H., Wang Y.M., Yang A.H., Chiang S.S. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis associated with Chinese herbal medications. *Am. J. Nephrol.* 2001; 21: 441–448.
13. Buell J.F., Thomas G., Gross E., Woodle S. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005; 80: 254–264.
14. Penn I. Post-transplant malignancy: the role of immunosuppression. *Drug Saf.* 2000; 23: 101–113.
15. Mengs U., Lang W., Poch J.A. The carcinogenic action of aristolochic acid in rats. *Arch. Toxicol.* 1982; 51: 107–199.
16. Schmeiser H.H., Pool B.L., Wiessler M. Identification and mutagenicity of metabolites of aristolochic acid formed by rat liver. *Carcinogenesis* 1986; 7: 59–63.
17. Pezzuto J.M., Swanson S.M., Mar W. i wsp. Evaluation of the mutagenic and cytostatic potential of aristolochic acid (3,4-methylene-dioxy-8-methoxy-10 nitrophenanthrene-1-carboxylic acid) and several of its derivatives. *Mut. Res.* 1988; 206: 447–454.
18. Stiborova M., Frei E., Wiesler M., Schmeiser H.H. Human enzymes involved in the metabolic activation by cytochrome P450 1A1 and 1A2. *Chem. Res. Toxicol.* 2001; 14: 1128–1137.
19. Stiborova M., Frei E., Breuer A., Wiessler M., Schmeiser H.H. Evidence for reductive activation of carcinogenic aristolochic acids by prostaglandin H synthase-(32)P-labeling analysis of DNA adduct formation. *Mut. Res.* 2001; 493: 149–160.
20. Schmeiser H.H., Scherf H.R., Wiessler M. Activating mutations AT codon 61 of the c-Ha-ras gene in thin-tissue sections of tumors induced by aristolochic acid in rats and mice. *Cancer Lett.* 1991; 59: 139–143.
21. Cosyns J.P., Jadoul M., Squifflet J.P., Wese F.-X., Van Y. persele de Strihou C. Urothelial lesions in Chinese herb nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 33: 1011–1017.